

PCT

WELTOORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation<sup>6</sup> : <b>A61K 7/48, 7/06</b></p>		<p>A2</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 98/25584</b></p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>18. Juni 1998 (18.06.98)</b></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/DE97/02941</b></p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: <b>12. Dezember 1997 (12.12.97)</b></p> <p>(30) Prioritätsdaten: 196 53 736.3      12. Dezember 1996 (12.12.96)      DE</p> <p>(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): LANCASTER GROUP GMBH [DE/DE]; Ludwig-Bertram-Strasse 8+10, D-67059 Ludwigshafen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): GOLZ-BERNER, Karin [DE/MC]; 34, quai des Sanbarbani, MC-98000 Monaco (MC). ZASTROW, Leonhard [DE/MC]; 34, quai des Sanbarbani, MC-98000 Monaco (MC). DOMLOGE, Nouna [FR/FR]; 127, avenue de Verdun, F-06190 Roquebrune-Cap-Martin (FR).</p> <p>(74) Anwalt: WALTER, Wolf-Jürgen; Normannenstrasse 1-2, D-10367 Berlin (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: BR, CA, CN, JP, KR, MX, US, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p>	
<p>(54) Title: COSMETIC PREPARATION WITH A PEPTIDE ADDITION</p> <p>(54) Bezeichnung: KOSMETISCHES PRÄPARAT MIT PEPTIDZUSATZ</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The present invention relates to a new cosmetic preparation containing peptide derivatives from <math>\alpha</math>-MSH, as well as other active components. A cosmetic product has to be developed which has the property of activating the melanogenesis and being an anti-inflammatory and acting more efficiently. The synergistically active preparation also includes a combination of a peptide derivative corresponding to the formula [Lip]X-His-Phe-Arg-Y in a ratio of 0.05 to 2.5 mg of a pure peptide derivative per kg of the total mass, while said peptide derivative is associated with xanthine in a ratio of 0.5 to 2 mol per 100 mol of peptide; at least 0.5 w.t. % of a mixture of enzymes and vitamins, containing at least 150 U/ml of superoxide dismutase; and the usual auxiliary and carrier agents in a ratio of 65 to 99.5 w.t. %, and possibly other active components.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung betrifft ein neues kosmetisches Präparat, das von <math>\alpha</math>-MSH abgeleitete Peptid-Derivate und weitere Wirkkomponenten enthält. Erfahrungsaufgabe ist die Bereitstellung eines kosmetischen Präparates mit insbesondere die Melanogenese fördernden und entzündungswidrigen Eigenschaften mit verbesserter Wirksamkeit. Das Präparat mit synergistischem Wirkmechanismus besteht aus einer Kombination von einem PeptidDerivat der Formel [Lip]X-His-Phe-Arg-Y in einem Anteil von 0,05 bis 2,5 mg reines PeptidDerivat pro kg Gesamtmasse, wobei das PeptidDerivat mit Xanthin in einem Anteil von 0,5 bis 2 Mol pro 100 Mol Peptid assoziiert ist; wenigstens 0,5 Gew.-% eines Gemisches aus Enzymen und Vitaminen, das wenigstens 150 U/ml Superoxiddismutase enthält; üblichen Hilfs- und Trägerstoffen in einem Anteil von 65 bis 99,5 Gew.-%; und gegebenenfalls weiteren Wirkstoffen.</p>			

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Amenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mail	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MIR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

**Kosmetisches Präparat mit Peptidzusatz**

10

Die Erfindung betrifft ein neues kosmetisches Präparat, das von  $\alpha$ -MSH ("Melanocyte Stimulating Hormone") abgeleitete Peptid-Derivate und weitere Wirkkomponenten enthält.

15

$\alpha$ -MSH ist bereits von einer Reihe von Forschungsgruppen untersucht worden, ohne daß bisher ein Arzneimittel daraus entwickelt werden konnte. Eine spezielle Wirkungsrichtung ist in der FR-A-2710340 offenbart worden, wo bestimmte von  $\alpha$ -MSH abgeleitete Peptidderivate als für die Melanogenese stimulierende Wirkstoffe beschrieben und beansprucht wurden. Auch die topische Verwendung gegen entzündliche Reaktionen der Haut ist genannt.

20

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein neues kosmetische Präparat mit insbesondere die Melanogenese fördernden und entzündungswidrigen Eigenschaften mit verbesserter Wirksamkeit zu entwickeln.

25

Erfundungsgemäß besteht ein kosmetisches Präparat mit Peptidzusatz aus einer Kombination der folgenden wirksamen Bestandteile:

30

a) ein Peptidderivat der Formel [Lip]X-His-Phe-Arg-Y in der Lip Thioctinsäure oder eines ihrer Derivate darstellt,

X Glu, OH oder NH<sub>2</sub> bedeutet,

Y Trp-Gly-OH,

Trp-Gly-NH<sub>2</sub>,

Trp-NH<sub>2</sub> oder

Trp-OH bedeutet,

35

Phe Homo-Phe oder P-Fluor-Phe darstellt,

und die Aminosäuren in der Form D, L und DL vorliegen können, oder Gemische davon, in einem Anteil von 0,05 bis 2,5 mg reines Peptidderivat pro kg Gesamtmasse, wobei das Peptidderivat mit

Xanthin in einem Anteil von 0,5 bis 2 Mol pro 100 Mol Peptid assoziiert ist;

b) wenigstens 0,5 Gew-% eines Gemisches aus Enzymen und Vitaminen, das wenigstens 150 Einheiten/ml (U/ml) Superoxiddismutase enthält;

c) übliche Hilfs- und Trägerstoffe in einem Anteil von 65 bis 99,5 Gew.-%; und

d) weitere Wirkstoffe in einem Anteil von 0 bis 12 Gew-% enthält.

Die Prozentangaben sind jeweils auf die Gesamtmasse des kosmetischen Präparates bezogen.

Als Peptid wird ein aus der FR-A-2710340 bekanntes Lipoyl-Peptid oder Peptid-Gemisch eingesetzt, das insbesondere mindestens eine der folgenden Sequenzen umfaßt:

I [(DL)Lip]-Glu-His-D.HomoPhe-Arg-Trp-Gly-NH<sub>2</sub>

II [(DH)Lip]-Glu-His-D.HomoPhe-Arg-Trp-Gly-NH<sub>2</sub>

III [(DL)Lip]-Glu-His-paraFluorPhe-Arg-Trp-Gly-NH<sub>2</sub>

IV [(DH)Lip]-His-D.HomoPhe-Arg-Trp-Gly-NH<sub>2</sub>

V [N.Lipoyl-Lysin]-Glu-His-D.HomoPhe-Arg-Trp-Gly-NH<sub>2</sub>

VI [N.Lipoyl-Lysin]-His-D.HomoPhe-Arg-Trp-Gly-NH<sub>2</sub>

VII [N.Lipoyl-Lysin]-His-D.HomoPhe-Arg-Trp-NH<sub>2</sub>

sowie die Derivate dieser Moleküle in Form von Salzen der Ester oder Amide, wobei das Peptid-Derivat mit Xanthin in einem Anteil von 0,5 bis 2 Mol pro 100 Mol Peptid versetzt ist.

In handelsüblichen Peptiden, z.B. in MAP® oder MAP-X® (von Laboratoires Seporga, Frankreich), einem Lipoylaminopeptid der obigen Peptid-Derivate, liegt der reine Peptidgehalt bei etwa 50 mg/kg, und davon werden ca. 0,01 bis 5 Gew-% in dem kosmetischen Präparat eingesetzt. Daraus ergibt sich der oben genannte Peptidgehalt für die Erfindung.

Das eingesetzte Gemisch aus Enzymen und Vitaminen ist vorzugsweise ein durch Ultraschallbehandlung hergestelltes Aufschlußprodukt einer Hefe, wobei das Aufschlußprodukt SOD, Protease, Vitamin B<sub>2</sub>, Vitamin B<sub>6</sub>, Vitamin B<sub>12</sub>, Vitamin D<sub>2</sub> und Vitamin E enthält. Vorzugsweise enthält es wenigstens 150 U/ml SOD, Protease und die Vitamine B und D, wobei das Verhältnis SOD:Protease als internationale Einheiten wenigstens im Bereich von 3:1 bis 8:1 liegt.

Besonders vorteilhaft für die Herstellung des Enzym-/Vitamingemisches der Erfindung ist ein Aufschlußverfahren mittels Ultraschall, das in der DE 4241154C1 beschrieben ist und bei dem in einer Ultraschall-Durchflußzelle eine Zelldispersion oder Suspension durch einen Beschallungsraum geführt wird, bei dem die Sonotrode zur Hälfte bis Zweidrittel ihrer Länge in die Durchflußzelle hineinragt und in das zu beschallende Medium eintaucht. Dabei hat die Sonotrode einen Winkel von 80,5 bis 88,5°, und das Verhältnis der Eintauchlänge der Sonotrode in mm zum Beschallungsvolumen in ml wird auf einen Wert von 1:1,1 bis 1:20 eingestellt. Der Feststoffanteil in dem zu beschallenden Medium liegt im Bereich von 1:0,02 bis 1:2,2 (in Gew.-%).

Als Zelldispersion können Hefen, wie Bäckerhefe, Brauereihefe, Weinhefe sowie besonders behandelte Hefen, wie z.B. SOD-angereicherte Hefen, eingesetzt werden. Eine vorteilhaft einzusetzende Zelldispersion enthält z. B. *Saccharomyces cerevisiae*.

Ein besonders vorteilhafter Bestandteil a) des kosmetischen Präparates der Erfindung besteht aus einem Gemisch des mit Xanthin versetzten Peptidderivates der Formel

[Lip]X-His-Phe-Arg-Y  
mit maritimen halbsynthetischen Peptiden und Polypeptiden, die eine biotechnologische Proteinfraktion darstellen, hergestellt aus Mikro-Algen der Gattung Chlorella und mit Byssus (Muschelseide) assoziierten Makro-Algen der Gattung Ulva und nachfolgender Assozierung mit einem pflanzlichen Glucosepolymeren, und wobei die maritimen halbsynthetischen Peptide assoziiert sind mit 0,5 bis 5 Gew-% maritimen Mineralsalzen und Spurenelementen.

Ein solches Gemisch ist beispielsweise das unter dem Namen "Sun Marine Complex" erhältliche Produkt (von Laboratories Seporge, Sophia-Antipolis Cedex, Frankreich).

Dieses vorteilhaft einzusetzende Gemisch aus Xanthin-assoziierten Peptiden und maritimen halbsynthetischen Peptiden, letztere assoziiert mit Glucosepolymeren, z.B. Dextrin, und Mineralsalzen/Spurenelementen aus Meerwasser, das nachfolgend als SMC (Sun Marine Complex) bezeichnet wird, wird durch einfaches Vermischen beider Komponenten hergestellt. Die Herstellung der maritimen halbsynthetischen Peptide erfolgt durch enzymatische Reinigung der tyrosinreichen Peptide und Polypeptide aus Byssus, d.h. der

sog. Muschelseide von Meeresmuscheln. Danach wird enzymatisch der pflanzliche Zelluloseteil (Mikro- und Makro-Algen) behandelt, um die verschiedenen mineralischen und organischen Elemente zu extrahieren. Anschließend wird unter leicht basischen Bedingungen und unter relativ hohem Druck und erhöhter Temperatur die Assoziation mit einem Glucose-Polymeren durchgeführt, z.B. mit Dextrin, um eine Stabilisierung der Einzelelemente des Gemisches auf den glucosidischen Träger als "Transportmolekül" für den Organismus zu erreichen.

In dem SMC liegt der Anteil des mit Xanthin assoziierten Peptids im Bereich von 0,5 bis 10 Gew-%, vorzugsweise 0,5 bis 5 Gew-%. Den Rest nehmen die maritimen halbsynthetischen Peptide (assoziiert an z.B. Detrin) sowie Mineralsalze und Spurenelemente ein.

Als übliche Hilfs- und Trägerstoffe des erfindungsgemäßen topischen Präparates können verwendet werden z. B. Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Isopropylstearat, Carbomer, Cetearylalkohol, Lecithin, Copolymere, Paraffinöl, Cetylalkohol, Propylenglycol, Polyglycol, Jojobaöl, Siliconöl, Kokosnussöl, Kaolin modifiziert gemäß WO95/17157, Cetylpalmitat, Acrylates C10-C30 Alkyl Acrylate Crosspolymer, Magnesium Aluminium Silicate, Hydroxyethylcellulose sowie weitere, den speziellen Anwendungsformen wie z. B. Lippenstift, Augenkosmetik, Haarmaske usw. angepaßte Stoffe, die dem Fachmann bekannt sind.

Als weitere Wirkstoffe kann das Präparat enthalten 1.3 und 1.6- $\beta$ -Glucan, CM-Glucan®, Allantoin, TiO<sub>2</sub>, ZnO, UVA- und UVB-blockierende Substanzen.

Weiterhin einsetzbar in der Emulsion mit einem Anteil von 0,1 bis 30 Gew-% sind auch neue Agglomerate von sphärischen unporösen SiO<sub>2</sub>-Teilchen von 0,05-1,5  $\mu\text{m}$  und sphärischen TiO<sub>2</sub>- oder ZnO-Teilchen, wobei die Agglomerate eine Teilchengröße von 0,06-5  $\mu\text{m}$  haben. Die Herstellung derartiger Agglomerate erfolgt durch Vermischen der Teilchen unter Rühren bei 300-400 U/Min und teilweisem Wasserzusatz bis zur pastenförmigen Konsistenz und anschließendem Restwasserzusatz und Homogenisierung bei 3000 bis 5000 U/Min für 20-60 Minuten.

Das erfindungsgemäße kosmetische Präparat zeigt überraschend eine wesentlich über das Potential der Einzelkomponenten hin-

ausgehende synergistische entzündungswidrige Wirkung und kann daher erfolgreich in kosmetischen Zusammensetzungen, wie Sonnenschutzemulsionen, After-Sun-Emulsionen, Gesichtskosmetika usw. sowie bei sonstigen entzündlichen Prozessen der Haut kosmetisch eingesetzt werden. Besonders eindrucksvoll erweist sich dieser Synergismus darin, daß bereits eine Emulsion, die nur 0,5 Gew.-% des mit Xanthin assoziierten Peptidpräparates (mit 50 mg Peptid pro kg) neben den Hefeaufschlußprodukten enthält, die gleiche entzündungswidrige Wirkung zeigt, wie ein das reine Peptidpräparat (mit 50 mg Peptid/kg).

Das beweisen Messungen an Probanden mit einem Mexameter MX16® (Courage + Khazaka/Deutschland), bei dem der Rötungsgrad der Haut als Grundlage genommen wurde und in zeitlichen Abständen nach der Bestrahlung Messungen erfolgten. Die sich dabei ergebenden Kurven sowie die parallel dazu bei Probanden durchgeföhrten histologischen Hautuntersuchungen nach dem H+E Staining-Verfahren hinsichtlich der Melanocytenaktivität lassen erkennen, daß die Aktivität des erfindungsgemäßen Präparates weit über den zu erwartenden Werten der Aktivität der Einzelkomponenten liegt.

Eine bevorzugte Formulierung enthält die Peptidkomponente in einem Anteil von 0,05 bis 1,5 mg reines Peptidderivat pro kg Gesamtmasse.

Der erfindungsgemäße Bestandteil a) der Kombination von Xanthin-assoziierten Peptiden, Peptidderivaten und in der biotechnologischen Proteinfraktion aus maritimen halbsynthetischen Peptiden enthaltenen Enzymaktivatoren - letztere sind besonders reich an Tyrosin und Phenylalanin - wirkt stimulierend, schützend und regenerierend auf die Haut.

Die Hautstimulierung erfolgt durch den unter AMPc-Beteiligung ablaufenden Metabolismus, der durch Peptide und Xanthin aktiviert wird. Die Peptidderivate, insbesondere MAPX®, rufen eine Stimulierung der Melanin-Synthese hervor. Die halbsynthetischen Peptide regenerieren das Bindegewebe.

Die schützende und regenerierende Wirkung besteht einerseits in dem Lichtschutz, der durch neu synthetisiertes Melanin hervorgerufen wird, das die Rolle eines natürlichen UV-Filters spielt. Weiterhin besteht sie in der Regenerierung UV-geschädigter Zellen durch eine Modulierung der Cytokine IL-1 $\alpha$  und TNF $\alpha$  sowie eine

synergistische Wirkung aller enthaltenen Peptide gegenüber freien Radikalen. Die entzündungswidrige Wirkung (anti-IL-1 $\alpha$  und anti-TNF $\alpha$ ) wurde experimentell mit 55 % bzw. 40 % nachgewiesen.

Der eingesetzte Hefeextrakt bewirkt unter anderem eine bessere Struktur der Hautzellen sowie einen verbesserten Feuchtigkeitshaushalt.

Dermatologische Untersuchungen der Haut, auf die eine vorteilhafte Zusammensetzung aus Xanthin-assoziierten Peptiden und maritimen halbsynthetischen Peptiden in Assoziation mit Glucosepolymeren und maritimen Mineralsalzen/Spurenelementen aufgetragen worden war, zeigten eine Verbesserung der Hautmorphologie dahingehend, daß das Keratin sehr gut hydratisiert war und wesentlich weniger Vakuolen und Ödeme im Vergleich mit unbehandelten Hautpartien erkennbar waren. Die Dermis war gut konserviert mit einem normalen Bindegewebe. Der Gehalt an physikalischen und chemischen Lichtschutzfiltern gab weniger Hautirritationen nach vierundzwanzigstündigiger Anwendung.

Die Verwendung des erfindungsgemäßen kosmetischen Präparates kann z.B. erfolgen in Sonnencremes, Sonnengelen, After-sun-Produkten, Tagescremes, Nachtcremes, Masken, Körperlotionen, Reinigungsmilch, Make up's, Lippenstiften, Körperpuder, Augenkosmetik, Haarmasken, Haarspülungen, Haarshampoos, Duschgelen, Duschölen, Badeölen. Die Herstellung derartiger Produkte erfolgt auf eine Weise, wie sie dem Fachmann auf diesem Gebiet bekannt ist.

Die Erfindung soll nachstehend durch Beispiele näher erläutert werden. Die Prozentangaben in den Beispielen sind in Gewichtsprozent.

In der dazugehörigen Zeichnung zeigt Fig. 1 ein Diagramm der Mexameter-Messung geröteter Haut mit einem Vergleich verschiedener Emulsionen.

#### Beispiel 1

##### 1A) Herstellung des Hefeaufschlußproduktes

Es wurde eine Hefesuspension aus Superoxiddismutase angereicherter Hefe des Stammes *Saccharomyces cerevisiae* mit den folgenden Bestandteilen hergestellt:

20 % Hefe

10 % Propylenglycol,

0,4 % Konservierungsmittel

ad 100 Wasser.

Das Vermischen erfolgte unter Kühlung bei etwa 8 bis 10 °C. Die Hefesuspension wurde gemäß Beispiel 1 der DE 4241154C1 behandelt, wobei bei einer maximalen Temperatur von 20° C zirka 3 l Aufschlußprodukt pro Stunde aus der Durchflußzelle abgezogen werden konnten. Nach der Abtrennung der Zellwände erhielt man ein Produkt mit folgenden Gehalten an aktiver Substanz

SOD ≥ 200 U/ml	Vitamin B <sub>6</sub> 40 mg/l
Protease ~ 50 U/ml	Vitamin B <sub>12</sub> 3 mg/l
Vitamin B <sub>2</sub> 20 mg/l	Vitamin D <sub>2</sub> 0,3 mg/ml
Vitamin E 0,6 mg/ml.	(U = Einheiten)

#### 1B) Herstellung der kosmetischen Emulsion

Es wurde in den folgenden Beispielen mit dem Hefeaufschlußprodukt nach Beispiel 1A gearbeitet und mit der folgenden allgemeinen Arbeitsvorschrift in den Beispielen 2 - 4.

Zur Phase A erfolgte bei ca. 80 °C und unter Rühren die Zugabe der ebenfalls auf 80 °C erwärmten Phase B. Das Gemisch wurde homogenisiert, abgekühlt und bei etwa 35 °C mit der Phase C versetzt. Das Gemisch wurde homogenisiert.

20

#### Beispiel 2 Sonnencreme

Die Herstellung erfolgte gemäß Beispiel 1B.

##### Phase A

Glycerin	3,0 %
Magnesiumsulfat	0,5 %
Wasser	ad 100

##### Phase B

Glyceryl Oleate	2,5 %
Decyl Oleate	5,0 %
Paraffinoil	10,0 %

##### Bienenwachs

TiO <sub>2</sub>	3,0 %
Zinkstearat	2,0 %

##### Phase C

Konservierungsmittel	0,3 %
Parfümöl	0,5 %
Peptidpräparat MAP-X®	1,0 %
Hefeaufschlußprodukt gemäß Bsp. 1A	0,5 %

Beispiel 3 After-Sun-Präparat

Die Herstellung erfolgte gemäß Beispiel 1B.

**Phase A**

5	Glycerin	6,0 %
	Magnesiumsulfat	1,0 %
	Wasser	ad 100

**Phase B**

10	Glyceryl Oleate	4,0 %
	Polyglyceryl-3 Diisostearate	10,0 %
	Hexyldecanol	2,0 %
	Bienenwachs	1,0 %
	Dicapryl Ether	2,0 %

**Phase C**

15	Konservierungsmittel	0,4 %
	Parfümöl	0,5 %
	Peptidpräparat MAP-X®	2,0 %
	Hefeauflaufprodukt gemäß Bsp.1A	5,0 %

Beispiel 4 Körperlotion

Die Herstellung erfolgte gemäß Beispiel 1B.

**Phase A**

25	Glycerin	3,0 %
	Magnesiumsulfat	0,5 %
	Propylenglycol	2,0 %
	Wasser	ad 100

**Phase B**

30	Glyceryl Oleate	1,0 %
	Polyglyceryl-2 Dipolyhydroxy-	
	stearate	2,5 %
	Cetearyl Jonanoate	3,0 %

Jojobaöl 1,5 %

**Phase C**

35	Konservierungsmittel	0,4 %
	Parfümöl	1,5 %
	Peptidpräparat MAP-X®	3,0 %
	Hefeauflaufprodukt gemäß Bsp.1A	8,0 %

Beispiel 5 Lippenstift

Die Phase A wurde bei ca. 85 °C geschmolzen. Die Phase B wurde mit der Farbe verrührt, und es wurde die Phase A zugegeben. Anschließend erfolgte die Zugabe der Phase C unter Rühren, und es wurde abgekühlt.

**Phase A**

Candelillawachs	8,0 %
Bienenwachs	ad 100

**Phase B**

10 Ceraphyloil	25,0 %
Calendulaoil	25,0 %
Farbe (Color; je nach Farbe)	8,0 %

**Phase C**

15 Peptidpräparat MAP-X®	2,0 %
Hefeauflösungsprodukt gemäß Bsp.1A	2,0 %
Aroma	1,0 %

Beispiel 6 Duschgel

In das vorgelegte Wasser wurden die nachfolgenden Bestandteile in üblicher Weise unter Rühren und anschließendem Homogenisieren eingebracht.

Wasser	ad 100
Sodium Myreth Sulfate	25 %
25 Disodium Laurethsulfosuccinate	8 %
Konservierungsmittel	0,2 %
Parfümöl	0,5 %
Peptidpräparat MAP-X®	0,5 %
Hefeauflösungsprodukt gemäß Bsp.1A	0,1 %

Beispiel 7

In Fig. 1 ist ein Vergleich verschiedener Emulsionen bei der Messung geröteter Haut von Probanden dargestellt. Die Werte sind Mittelwerte von 10 Messungen. Der Anfangswert 1 wurde als dimensionslose Verhältniszahl (Index) willkürlich gesetzt. Die Messungen erfolgen zu den in den Kurven angegebenen Zeiten. Die Messung erfolgte mit einem Mexameter MX16® der Firma Courage + Khazaka electronic GmbH, Deutschland. Gemessen wird dabei die Absorption der Wellenlängen 568 und 660 nm. Dabei entspricht die eine Wel-

lenlänge etwa den Hautabsorptionsspitzen von Hämoglobin, die andere schließt andere Farbeinflüsse (z.B. Bilirubin) möglichst aus. Die erzielten Meßwerte werden als Verhältniszahl zwischen den benutzten Farben (Index) angegeben.

5 Verglichen wurde

A eine Basisemulsion, die nur die Emulsionsgrundlage und 0,5 Gew-% des Hefeaufschlußproduktes gemäß Beispiel 1A enthielt ("Grundlage"),

10 B das Peptidpräparat MAP-X® in der Konzentration 50 mg reines Peptid pro kg ("Peptid"),

C die gleiche Basisemulsion wie bei A mit 0,5 % Peptidpräparat MAP-X® ("Peptid+Grundlage").

15 Der Kurvenverlauf nach 24 bzw. 48 Stunden zeigt deutlich, daß die Emulsion C eine nicht zu erwartende Verbesserung im Verhältnis zu A oder B zeigt.

Da die Wirkung von Antioxidantien in der Art von komplexen physiologischen Regelkreisen in einem biologischen System bewertet werden muß, ist ein einfacher Additionseffekt bei zwei Substanzen mit jeweils anti-oxidativer Wirkung nicht zu beobachten. 20 Stattdessen ist nur eine gering über dem Normwert liegende Gesamtwirkung zu erwarten. Somit ist der Unterschied in den vorliegenden Meßergebnissen klar als Synergismus zu bewerten.

#### Beispiel 8 Hautschutzcreme für 24 h (Vor- und Nach-Sonnenschutz)

25 **Phase A**

C12-15 Alkyl Benoate	4,0 %
Sheabutter	2,0 %
Steareth-2	1,5 %

30 **Phase B**

destilliertes Wasser	ad 100
Cross Polymer	0,5 %
Glycerine	2 %

35 **Phase C**

Triethanolamine	0,5 %
-----------------	-------

35 **Phase D**

Jojobaöl	2 %
Olivenöl	1 %
Konservierungsmittel	0,5 %

**Phase E**

Sun Marine Complex	5,0 %
Hefeauflösungsprodukt gemäß Beispiel 1B	0,5 %
Parfümöl	0,2 %.

5

Die Herstellung erfolgte in der Weise, daß die Bestandteile der Phasen A und B jeweils getrennt bei etwa 60° C verrührt wurden und anschließend beide Phasen bei dieser Temperatur miteinander vermischt und auf circa 45° C abgekühlt wurden. Danach wurden die Phasen C und D hinzugegeben, und es wurde unter Röhren abgekühlt. Die Phase E wurde bei 35° C hinzugesetzt und mit dem Gesamtgemisch verrührt.

**Beispiel 9 Sonnencreme (SPF10)**

15	<b>Phase A</b>	
	Steareth-2	3 %
	Steareth-21	2 %
	Bienenwachs	1,5 %
20	<b>Phase B</b>	
	destilliertes Wasser	ad 100
	Glycerine	3,5 %
	Propylen glycole	2,0 %
	TiO <sub>2</sub>	7,0 %
25	<b>Phase C</b>	
	Jojobaöl	2,5 %
	Babassuöl	1,0 %
	Siliconöl	0,5 %
	Konservierungsmittel	0,3 %
30	<b>Phase D</b>	
	Sun Marine Complex	0,5 %
	Hefeauflösungsprodukt gemäß Anspruch 1B	0,5 %
	Parfümöl	0,1 %

Die Verarbeitung erfolgte wie im Beispiel 8.

**Beispiel 10 Sonnencreme (SPF15)**

35	<b>Phase A</b>	
	Steareth-2	2,0 %
	Steareth-21	2,0 %
	Isohexadecane	3,0 %

	Octyl Methoxycinnamate	5,0 %
	4-Methylbenzylidene Camphor	3,3 %
	<b>Phase B</b>	
	destilliertes Wasser	ad 100
5	Glycerine	10,0 %
	TiO <sub>2</sub> /SiO <sub>2</sub> -Agglomerate*	2,0 %
	ZnO/SiO <sub>2</sub> -Agglomerate*	1,0 %
	<b>Phase C</b>	
	Siliconöl	2,0 %
10	Palmöl	4,0 %
	Konservierungsmittel	0,3 %
	<b>Phase D</b>	
	Sun Marine Complex	0,5 %
	Hefeaufschlußprodukt gemäß Beispiel 1B	0,5 %
15	Parfümöl	0,2 %

Die Verarbeitung erfolgte gemäß Beispiel 8.

\* aus sphärischen unporösen SiO<sub>2</sub>-Teilchen von 0,05-1,5 µm und sphärischen TiO<sub>2</sub>- oder ZnO-Teilchen, wobei die Agglomerate eine Teilchengröße von 0,06-1,5 µm haben.

Beispiel 11 Sonnencreme mit chemischen Filtern

	<b>Phase A</b>	
	Cetearyl	1,5 %
	Glyceryl Stearathe and Ceteareth 20 and Cetyl	
25	Palmitate	3,5 %
	Octyl Stearathe	1,5 %
	Octyl Methoxycinnamate	6,5 %
	4-Methylbenzylidene Camphor	1,5 %
	<b>Phase B</b>	
30	destilliertes Wasser	ad 100
	Glycerine	2,0 %
	<b>Phase C</b>	
	Babassuöl	5,0 %
	Konservierungsmittel	0,5 %
35	<b>Phase D</b>	
	Sun Marine Complex	3,0 %
	Hefeaufschlußprodukt gemäß Beispiel 1B	0,5 %
	Parfümöl	0,1 %

13

Die Verarbeitung der Zusammensetzung erfolgte gemäß Beispiel 8.

Beispiel 12 Make-up mit SPF4

**Phase A**

5	Sheabutter	2 %
	Bienenwachs	3 %
	Olivenöl	5 %
	Farbe	3-10 %
	TiO <sub>2</sub>	4 %

**10 Phase B**

destilliertes Wasser	ad 100
Glycerin	2 %

**Phase C**

Jojobaöl	2 %
Siliconöl	5 %

Die Verarbeitung der Zusammensetzung erfolgte gemäß Beispiel 8.

20

25

30

35

## Patentansprüche

5

1. Kosmetisches Präparat mit Peptidzusatz, dadurch gekennzeichnet, daß es als wirksame Bestandteile eine Kombination der folgenden Bestandteile enthält:

10 a) ein Peptidderivat der Formel [Lip]X-His-Phe-Arg-Y in der Lip Thioctinsäure oder eines ihrer Derivate darstellt,

X Glu, OH oder NH<sub>2</sub> bedeutet,

Y Trp-Gly-OH,

Trp-Gly-NH<sub>2</sub>,

Trp-NH<sub>2</sub> oder

15 Trp-OH bedeutet,

Phe Homo-Phe oder P-Fluor-Phe darstellt, und die Aminosäuren in der Form D, L und DL vorliegen können, oder Gemische davon, in einem Anteil von 0,05 bis 2,5 mg reines Peptidderivat pro kg Gesamtmasse, wobei das Peptidderivat mit Xanthin in einem Anteil von 0,5 bis 2 Mol pro 100 Mol Peptid versetzt ist;

20 b) wenigstens 0,5 Gew-% eines Gemisches aus Enzymen und Vitaminen, das wenigstens 150 U/ml Superoxiddismutase (SOD) enthält; c) übliche Hilfs- und Trägerstoffe in einem Anteil von 65 bis 99,5 Gew.-%; und

25 d) 0 bis 12 Gew-% weitere Wirkstoffe enthält;

wobei die Prozentangaben jeweils auf die Gesamtmasse des Präparates bezogen sind.

30 2. Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Gemisch aus Enzymen und Vitaminen aus SOD, Protease, Vitamin B<sub>2</sub>, Vitamin B<sub>6</sub>, Vitamin B<sub>12</sub>, Vitamin D<sub>2</sub> und Vitamin E besteht.

35 3. Präparat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es Protease und die Vitamine B und D enthält, wobei das Verhältnis SOD:Protease, ausgedrückt als internationale Einheiten, wenigstens im Bereich von 3:1 bis 8:1 liegt.

4. Präparat nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das

Enzym- und Vitamingemisch aus dem Ultraschallaufschluß einer Hefe  
herröhrt, insbesondere aus dem Aufschluß von Bäckerhefe.

5       5. Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das  
Peptid ausgewählt ist unter den Peptiden oder Peptidgemischen,  
die mindestens eine der folgenden Sequenzen umfassen:

- I     [(DL)Lip]-Glu-His-D.HomoPhe-Arg-Trp-Gly-NH<sub>2</sub>
- II    [(DH)Lip]-Glu-His-D.HomoPhe-Arg-Trp-Gly-NH<sub>2</sub>
- III   [(DL)Lip]-Glu-His-paraFluorPhe-Arg-Trp-Gly-NH<sub>2</sub>
- IV    [(DH)Lip]-His-D.HomoPhe-Arg-Trp-Gly-NH<sub>2</sub>
- V     [N.Lipooyl-Lysin]-Glu-His-D.HomoPhe-Arg-Trp-Gly-NH<sub>2</sub>
- VI    [N.Lipooyl-Lysin]-His-D.HomoPhe-Arg-Trp-Gly-NH<sub>2</sub>
- VII   [N.Lipooyl-Lysin]-His-D.HomoPhe-Arg-Trp-NH<sub>2</sub>

10       sowie die Derivate dieser Moleküle in Form von Salzen der Ester  
oder Amide.

15       6. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekenn-  
zeichnet, daß die Peptidkomponente in einem Anteil von 0,05 bis  
1,5 mg reines Peptidderivat pro kg Gesamtmasse enthalten ist.

20       7. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekenn-  
zeichnet, daß die Peptidkomponente MAP-X® ist.

25       8. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekenn-  
zeichnet, daß das mit Xanthin versetzte Peptidderivat als Gemisch  
vorliegt von Peptidderivaten der Formel

30       [Lip]X-His-Phe-Arg-Y gemäß Anspruch 1 und maritimen halbsyntheti-  
schen Peptiden und Polypeptiden, die eine biotechnologische  
Proteinfraktion darstellen, hergestellt aus Mikro-Algen der  
Gattung Chlorella und mit Byssus (Muschelseide) assoziierten  
Makro-Algen der Gattung Ulva und nachfolgender Assozierung mit  
einem pflanzlichen Glucosepolymeren, und wobei die maritimen  
halbsynthetischen Peptide assoziiert sind mit 0,5 bis 5 Gew-%  
maritimen Mineralsalzen und Spurenelementen.

35       9. Präparat nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das  
Gemisch der "Sun Marine Complex" ist.

16

10. Verwendung eines kosmetischen Präparates mit Peptidzusatz nach einem der Ansprüche 1 bis 9 als Sonnencreme, Sonnenemulsion, After-Sun-Lotion, Pre-Sun-Lotion, Körperlotion, Lippenstift, Make-up, Augenkosmetik, Gesichtspuder, Haarmaske, Haarshampoo, 5 Haarwasser, Duschgel, Duschöl.

5

10

15

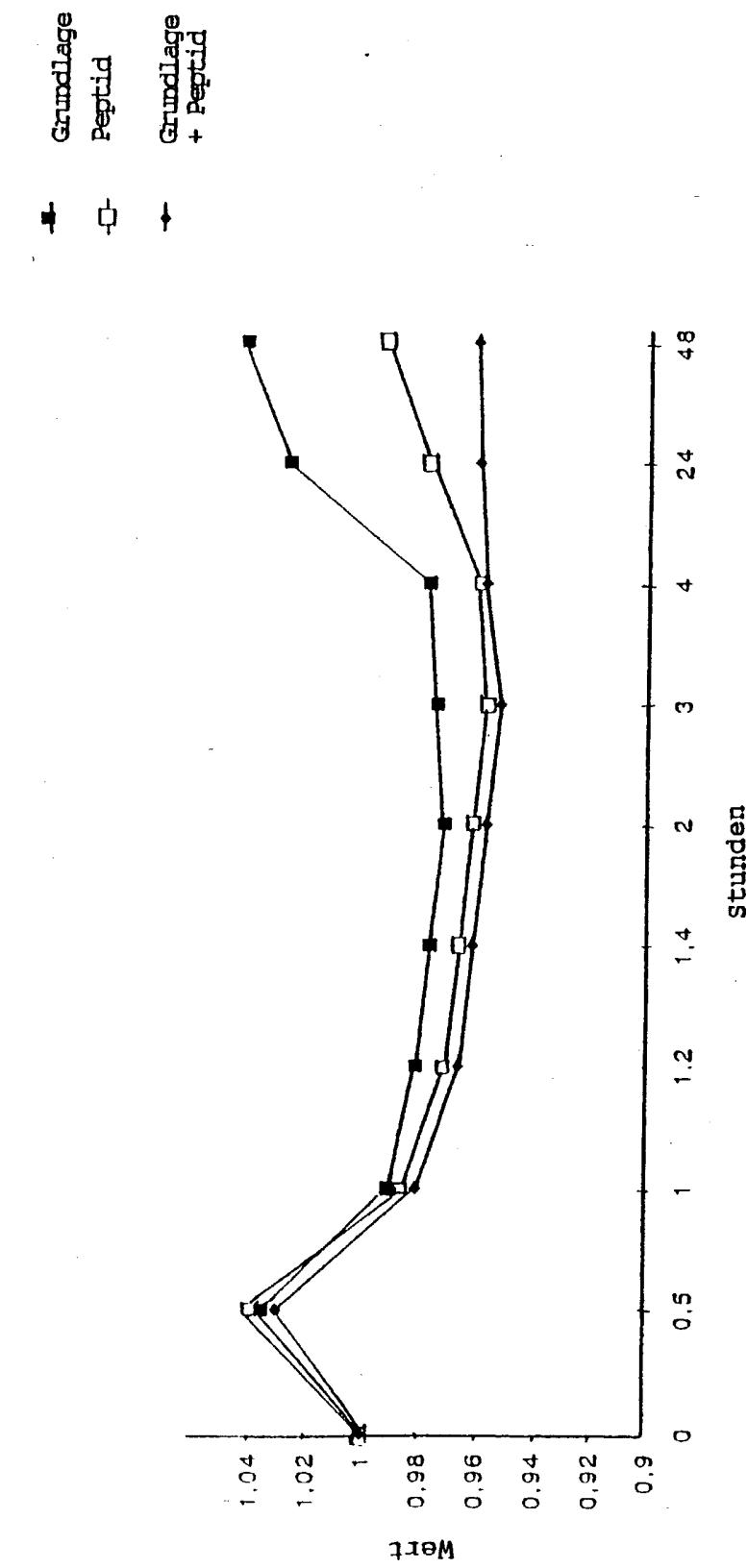
20

25

30

35

1/1



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/DE 97/02941

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 A61K7/48 A61K7/06

According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 95 08564 A (INST EUROP DE BIOLOG CELLULAIR ;DUSSOURD D HINTERLAND LUCIEN (FR);) 30 March 1995 cited in the application see the whole document	1-10
A	DE 42 41 154 C (LANCASTER GROUP AG) 17 March 1994 cited in the application see the whole document	1-10
A	FR 2 691 465 A (PF MEDICAMENT) 26 November 1993 see the whole document	1-10
A	EP 0 297 457 A (HEYL CHEM PHARM) 4 January 1989 see the whole document	1-10

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
19 June 1998	29/06/1998
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patenttaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Sierra Gonzalez, M

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

 Inter. Jnl Application No  
 PCT/DE 97/02941

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9508564	A	30-03-1995	FR	2710340 A	31-03-1995
			AU	7785994 A	10-04-1995
			CA	2149925 A	30-03-1995
			EP	0669938 A	06-09-1995
			JP	8503963 T	30-04-1996
DE 4241154	C	17-03-1994	AU	662261 B	24-08-1995
			AU	5695794 A	04-07-1994
			BR	9305834 A	18-02-1997
			CA	2109722 A	08-06-1994
			CZ	9401868 A	15-12-1994
			WO	9413783 A	23-06-1994
			EP	0626997 A	07-12-1994
			FI	943647 A	23-09-1994
			HU	70303 A	28-09-1995
			IL	107670 A	10-06-1997
			JP	7503619 T	20-04-1995
			NO	942679 A	15-07-1994
			NZ	258881 A	26-09-1995
			PL	304718 A	09-01-1995
			SK	92894 A	12-04-1995
			US	5629185 A	13-05-1997
			ZA	9309067 A	04-08-1994
FR 2691465	A	26-11-1993	NONE		
EP 0297457	A	04-01-1989	DE	3721190 C	02-02-1989
			CA	1327940 A	22-03-1994
			DE	3883871 D	14-10-1993
			JP	1063505 A	09-03-1989
			US	5019391 A	28-05-1991

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/DE 97/02941

**A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 6 A61K7/48 A61K7/06

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )  
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 95 08564 A (INST EUROPE BIOLOG CELLULAIR ;DUSSOURD D HINTERLAND LUCIEN (FR);) 30. März 1995 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument	1-10
A	DE 42 41 154 C (LANCASTER GROUP AG) 17. März 1994 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument	1-10
A	FR 2 691 465 A (PF MEDICAMENT) 26. November 1993 siehe das ganze Dokument	1-10
A	EP 0 297 457 A (HEYLCHEM PHARM) 4. Januar 1989 siehe das ganze Dokument	1-10

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"B" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"S" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Rechercheberichts

19. Juni 1998

29/06/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Sierra Gonzalez, M

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 97/02941

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9508564	A	30-03-1995	FR	2710340 A	31-03-1995
			AU	7785994 A	10-04-1995
			CA	2149925 A	30-03-1995
			EP	0669938 A	06-09-1995
			JP	8503963 T	30-04-1996
DE 4241154	C	17-03-1994	AU	662261 B	24-08-1995
			AU	5695794 A	04-07-1994
			BR	9305834 A	18-02-1997
			CA	2109722 A	08-06-1994
			CZ	9401868 A	15-12-1994
			WO	9413783 A	23-06-1994
			EP	0626997 A	07-12-1994
			FI	943647 A	23-09-1994
			HU	70303 A	28-09-1995
			IL	107670 A	10-06-1997
			JP	7503619 T	20-04-1995
			NO	942679 A	15-07-1994
			NZ	258881 A	26-09-1995
			PL	304718 A	09-01-1995
			SK	92894 A	12-04-1995
			US	5629185 A	13-05-1997
			ZA	9309067 A	04-08-1994
FR 2691465	A	26-11-1993	KEINE		
EP 0297457	A	04-01-1989	DE	3721190 C	02-02-1989
			CA	1327940 A	22-03-1994
			DE	3883871 D	14-10-1993
			JP	1063505 A	09-03-1989
			US	5019391 A	28-05-1991